

Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких

С.Н. Бардаков¹, Р.В. Деев^{2,3,4}, М.О. Мавликеев⁵, З.Р. Умаханова⁶, П.Г. Ахмедова⁶,
Р.М. Магомедова⁶, К.З. Зулфугаров⁶, В.А. Царгуш¹, И.А. Чекмарева⁷, И.А. Яковлев^{2,3},
Г.Д. Далгатов⁸, Г.И. Якубовский³, А.А. Исаев²

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ПАО «Институт стволовых клеток человека»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3;

³ООО «Генотаргет»; Россия, 121205. Москва, ул. Нобеля д. 7., помещение 48, территория инновационного центра «Сколково»;

⁴ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

⁵ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России; Россия, 420008 Казань, ул. Кремлевская, 18;

⁶ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367000, Республика Дагестан, Махачкала, пл. Ленина, 1;

⁷ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁸ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России»; Россия, 123182 Москва, Волоколамское шоссе, 30, корп. 2

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q является одной из наиболее редких форм плектинопатий и проявляется изолированным мышечным дистрофическим синдромом согласно двум ранее представленным в литературе описаниям. Пять существующих форм плектинопатий, в том числе поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q, обусловлены мутациями в гене PLEC, альтернативный сплайсинг которого определяет синтез 9 изоформ белка плектина (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3), выполняющих цитолинкерную функцию в нейрональной, эпителиальной и мышечной тканях.

В статье представлено описание семейного наблюдения 3 больных сибсов с поясно-конечностной мышечной дистрофией 2Q, обусловленного наличием новой гомозиготной мутации (NM_201378.3:c.58G>T, NP_958780.1:p.Glu20Ter) в изоформе 1f гена PLEC, выявленной с помощью полноэкзомного секвенирования. Детально проанализированы клинические, электронейромиографические, визуализационные и патогистологические особенности поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q. Дебют клинических проявлений у всех описанных членов семьи наблюдался в раннем детском возрасте в виде умеренной слабости преимущественно мышц тазового пояса и проксимальных отделов ног с минимальным вовлечением мышц плечевого пояса. Отличительным аспектом является стагнация миодистрофического процесса до 20–21 года с последующим прогрессированием и развитием эпизодов дыхательной недостаточности, а также формированием ригидности шейного, грудного отдела позвоночника и умеренной контрактуры ахилловых сухожилий. Характерными являются выраженная атрофия *mm. paravertebralis* с формированием крыловидных лопаток и наличие гипертрофии *m. gastrocnemius*, *m. quadriceps femoris*, *m. triceps brachii*. Патогистологическое исследование *m. vastus lateralis* отражает наличие миодистрофического процесса без воспалительной инфильтрации, дезорганизацию цитоскелета мышечных волокон и утрату плектина. Описаны электрокардиографические признаки синдрома ранней реполяризации, очагового кардиосклероза и синусовой тахикардии. Впервые в литературе представлено сочетание поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q с поражением легких в виде неинфекционного бронхиолита, ателектазов и развитием миастенического синдрома, обуславливающими эпизоды дыхательной недостаточности и повлекшие смерть 2 описываемых сибсов в возрасте 29 и 31 года. Обсуждаемое патогенетическое значение 1f-изоформы плектина в развитии описанных синдромов позволяет расширить представление о редкой нозологии — поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q.

Ключевые слова: плектинопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия 2Q, ген PLEC, изоформа плектина 1f, полноэкзомное секвенирование, гиперкреатинфосфатемия, миопатия, миастенический синдром, неинфекционный бронхиолит, мышечные дистрофии

Для цитирования: Бардаков С.Н., Деев Р.В., Мавликеев М.О. и др. Клинический случай поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q, ассоциированной с миастеническим синдромом и поражением легких. *Нервно-мышечные болезни* 2019;9(3):40–55.

DOI: 10.17650/2222-8721-2019-9-3-40-55

The clinical case of limb-girdle muscle dystrophy 2Q associated with myasthenic syndrome and lung damage

S.N. Bardakov¹, R. V. Deev^{2,3,4}, M. O. Mavlikeev⁵, Z. R. Umakhanova⁶, P. G. Akhmedova⁶, R. M. Magomedova⁶, K. Z. Zulfugarov⁶,
V. A. Tsargush¹, I. A. Chekmareva⁷, I. A. Yakovlev^{2,3}, G. D. Dalgatov⁸, G. I. Yakubovskiy³, A. A. Isaev²

- ¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
²Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;
³Genotarget LLC, territory of the Skolkovo Innovation Center; 7 Nobel St., room 48, Moscow 121205, Russia;
⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint-Petersburg 191015, Russia;
⁵Kazan Federal University; 18 Kremlevskaya St., Kazan' 420008, Russia;
⁶Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Lenina Square, Makhachkala 367000, Russia;
⁷A.V. Vishnevsky Institute of Surgery, Ministry of Health of Russia; 27 Bol'shaya Serpukhovskaya St., Moscow 117997, Russia;
⁸Federal Scientific-Clinical Center of Otorhinolaryngology; Build. 2, 30 Volokolamskoe Shosse, Moscow 123182, Russia

Limb-girdle muscle dystrophy 2Q is one of the rarest forms of plectinopathies and is represented by an isolated muscular dystrophic syndrome, according to two previously described literature reports. There are five forms of plectinopathies, including limb-girdle muscle dystrophy 2Q, are caused by mutations in the PLEC gene, the alternative splicing of which determines the synthesis of 9 isoforms of the plectin protein (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3) performing cytolinker function in the neuronal, epithelial and muscle tissue.

The article describes the family observation of three sick siblings with the limb-girdle muscle dystrophy 2Q phenotype due to the presence of a new homozygous mutation (NM_201378.3:c.58G>T, NP_958780.1:p.Glu20Ter) in the isoform 1f PLEC revealed by whole-exome sequencing. Clinical, electromyography, visualization and histopathological features of limb-girdle muscle dystrophy 2Q were analyzed in detail. The onset of clinical manifestations in all the described siblings was observed in early childhood with moderate weakness mainly in the pelvic girdle muscles and proximal lower limbs with minimal involvement of the muscles of the shoulder girdle. A distinctive aspect is the stagnation of the myodystrophic process until 20–21 years, followed by the progression and development of episodes of respiratory failure, as well as the formation of rigidity of the cervical, thoracic spine and moderate contracture of the Achilles tendons. Typical features are marked atrophy of paravertebral muscles with the formation of pterygoid scapula and the presence of hypertrophy m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris, m. deltoideus and m. triceps brachii. Histopathological examination m. vastus lateralis revealed myodystrophic process without inflammatory infiltration, muscle fiber cytoskeleton disorganization resulted from the plectin loss.

Electrocardiography signs of the early repolarization syndrome, focal cardiosclerosis and sinus tachycardia are described. For the first time, involvement in the pathological process of pulmonary tissue in the form of noninfectious bronchiolitis, atelectasis, and the development of the myasthenic syndrome causing episodes of respiratory failure resulted in the death of two described siblings aged 29 and 31 years. Discussed pathogenetic role of PLEC 1f isoform in the development of described syndromes, expands understanding of rare nosology limb-girdle muscle dystrophy 2Q.

Key words: plectinopathy, limb-girdle muscle dystrophy 2Q, PLEC gene, PLEC 1f isoform, whole-exome sequencing, hypercreatinephosphatemia, myopathy, myasthenic syndrome, non-infection bronchiolitis, muscular dystrophies

For citation: Bardakov S.N., Deev R.V., Mavlikeev M.O. et al. The clinical case of limb-girdle muscle dystrophy 2Q associated with myasthenic syndrome and lung damage. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2019;9(3):40–55.

Введение

Плектинопатии — группа наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации в гене плектина *PLEC*. Клинические проявления, как правило, включают в различном сочетании дерматологические симптомы (буллезный эпидермолиз), младенческие респираторные осложнения, алопецию, дистрофические изменения ногтей и зубов, ларингеальные и уретральные стриктуры, атрофию головного мозга, кардиопатологию (дилатационная кардиомиопатия, аритмии), миастенический и мышечно-дистрофический синдромы. Совокупность фенотипических проявлений распределена на 5 нозологий: простой буллезный эпидермолиз с мышечно-дистрофическим синдромом (EBS-MD, OMIM: 226670), который, в свою очередь, может сочетаться с миастеническим синдромом (EBS-MD-MyS), простой буллезный эпидермолиз с дистрофией ногтей (EBS-ND, OMIM: 616487), простой буллезный эпидермолиз типа Огна (EBS-Ogna, OMIM: 131950), простой буллезный эпидермолиз с пилорической атрезией (EBS-PA, OMIM: 612138), поясно-конечностную мышечную дистрофию 2Q (ПКМД 2Q; LGMD2Q, OMIM: 613723) [1, 2]. Мышечно-дистрофический фенотип, в ряде случаев и в сочетании с ми-

стеническими проявлениями, встречается при всех формах в той или иной степени, за исключением простого буллезного эпидермолиза типа Огна и простого буллезного эпидермолиза с пилорической атрезией. Такое разнообразие фенотипических проявлений определяется повреждением различных изоформ белка плектина, кодируемых геном *PLEC*.

Ген плектина локализован в 8q24.3 и состоит из 32 экзонов, при этом экзоны 2–32 являются константными, а первые 8 экзонов — альтернативными, соединяющимися в общий экзон 1. Особенности структуры гена определяют формирование 9 изоформ белка плектина (1, 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 3), образующихся вследствие альтернативного сплайсинга первого экзона [3–5].

Белок плектин относится к группе плакинов и представляет собой универсальную цитолинкерную молекулу, которая связывает элементы цитоскелета и органеллы, обеспечивая устойчивость тканей к механическим воздействиям. Плектин имеет мультидоменную структуру, гантелеобразную форму и размер 500 кДа. С-терминальный (константный) домен плектина состоит из 6 субъединиц и связывает β-дистрогликан, интегрин β4. N-терминальный домен,

являющийся вариабельным в различных изоформах в зависимости от типа ткани, включает актин- и плакинсвязывающую субъединицы, к которым присоединяются актин, дистрофин, утrophин, интегрин $\beta 4$, β -дистрогликан. Палочковидный (rod) домен — биспиральный регион, обеспечивающий конформационные особенности белка (рис. 1) [6–8].

Плектин экспрессируется во всех тканях, преимущественно в многослойном плоском эпителии кожного покрова и слизистых оболочек, мышечной (скелетной и сердечной) и нервной тканях [9]. В скелетной мускулатуре различные изоформы плектина связывают промежуточный филамент десмин со специфическими мишенями: наружной ядерной мембраной (изоформа 1), наружной митохондриальной мембраной (изоформа 1b), Z-дисксом (изоформа 1d), костасмерами и кластерами ацетилхолиновых рецепторов с рапсином (изоформа 1f) [6].

Наименее изучены эффекты мутаций 1f-изоформы плектина, определяющие развитие наиболее редкого изолированного мышечно-дистрофического фенотипа — ПКМД 2Q. Мы представляем семейный случай из горного Дагестана (Российская Федерация), при котором повреждение скелетных мышц сопровождается миастеническим синдромом и респираторной патологией.

Материалы и методы

Обследование пациентов. Все исследования проводились после подписания пациентами добровольного информированного согласия. Обследованы 3 больных сибса (2 родных брата 26 и 29 лет (III:1 и III:3) и сестра

31 года (III:5)) из аварской семьи горного Дагестана с клинической картиной ПКМД. Проведен генеалогический анализ и клинико-неврологическое обследование (рис. 2). Оценка динамики прогрессирования выполнялась в ходе 3-кратного обследования III:1 — в 2014, 2015, 2017 гг. Также исследованы дети пробанда III:1 (сестра 4 лет, брат 2 лет) и его брата III:3 (девочка 5 лет).

Лабораторные и инструментальные исследования.

У пациента III:1 проведено измерение уровня активности сывороточной креатинфосфокиназы (КФК), исследовано проведение по периферическим нервам (стимуляционная электромиография (ЭМГ)), нервно-мышечная передача (ритмическая стимуляция 3, 10, 20, 30, 50 Гц, фармакологическая проба с 3,4-диаминопиридином (3,4-ДАП), ЭМГ одиночного мышечного волокна), проведены игольчатая ЭМГ, магнитно-резонансная томография мышц нижних конечностей, головы, электрокардиография, эхокардиография, рентгеновская компьютерная томография грудной клетки.

Генетическое исследование. Образцы ДНК, полученные от III:1 и III:3, проанализированы с помощью полноэкзомного секвенирования (методом New Generation Sequencing, NGS). Полноэкзомное секвенирование было выполнено парноконцевым методом (2 × 90 пар оснований) на платформе IlluminaHiSeq 2000 с использованием системы обогащения таргетных последовательностей SureSelectV4 (51M). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило 85×. Потенциально патогенные мутации идентифицировались в сравнении с нормальным человеческим геномом, а обнаруженные

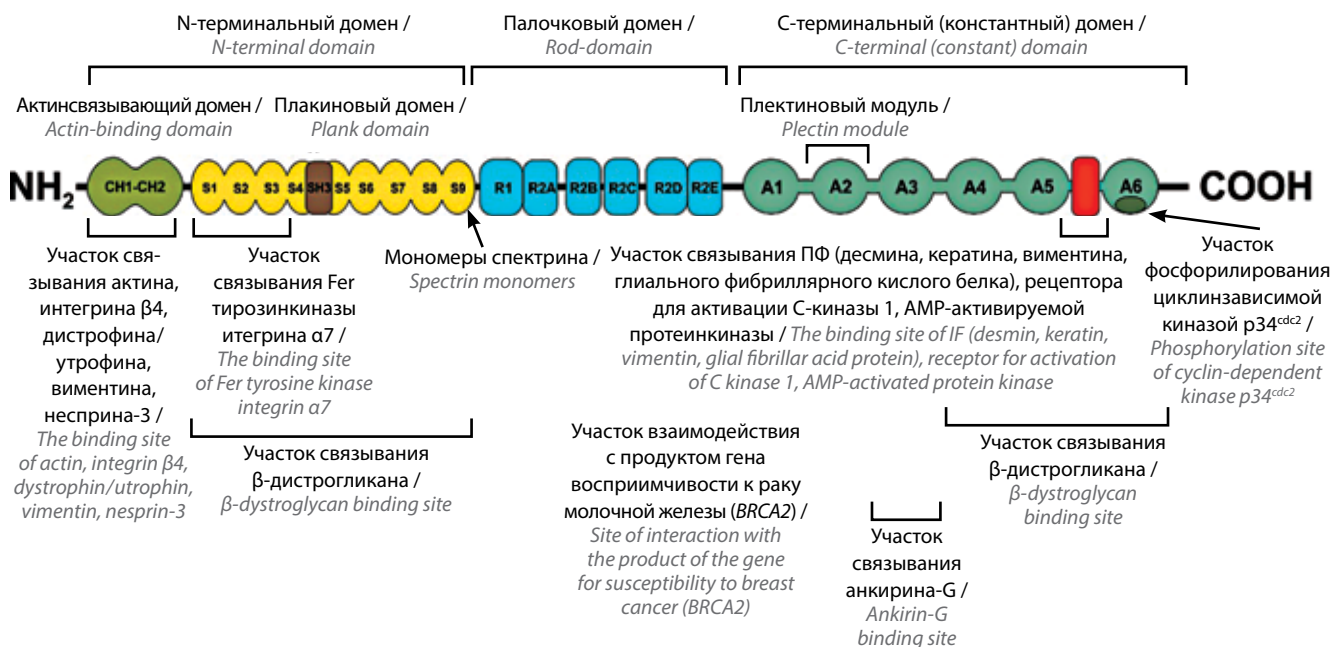


Рис. 1. Схема структуры белка плектина. ПФ — промежуточный филамент; AMP — аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа

Fig. 1. Scheme of the structure of the plectin protein. IF — intermediate filaments; AMP — adenosine monophosphate-activated protein kinase

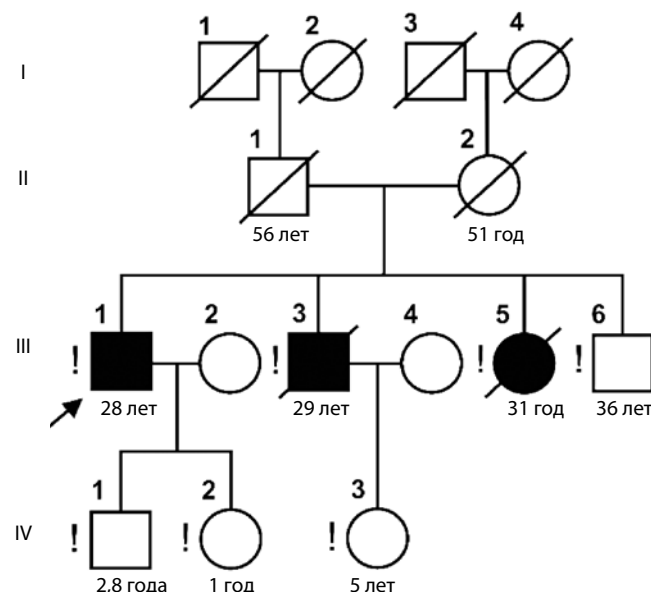


Рис. 2. Родословная семьи, включающая 3 sibсов с клиническими проявлениями поясно-конечностной мышечной дистрофии 2Q. Повторные обследования проводили только пробанду III:1, остальные sibсы обследованы однократно. Черные фигуры — больные члены семьи; восклицательный знак — члены семьи, обследованные автором

Fig. 2. Family tree, including 3 siblings with clinically manifestations of girdle-limb muscular dystrophy 2Q. Repeated examinations carried out only proband III:1, the remaining siblings were examined once. Black pieces — sick family members; exclamation mark — family members examined by the author

изменения подтверждались референсными методами (секвенирование по Сэнгеру и полимеразная цепная реакция). Биоинформатическая обработка выполнена Ф.А. Коноваловым (г. Москва).

Морфологическое исследование. Парафиновые срезы биоптата *m. vastus lateralis* пациента I окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, а также исследовали иммуногистохимически с антителами к плектину (кроличья антисыворотка #46 против rod-домена всех изоформ плектина была предоставлена Dr. Gerhard Wiche (Университет Вены, Австрия)), десмину, ядерному антигену пролиферирующих клеток (proliferating cell nuclear antigen, PCNA), CD34, MHCfast (myosin heavy chains), MHCslow, Pax7, Myf5, миогенину. Анализ апоптоза мышечных волокон проводился с помощью выявления фрагментации ДНК методом Terminal deoxynucleotidyl transferase UTP nick end labeling (TUNEL, Abcam, Великобритания). В качестве контроля был использован аутопсийный материал икроножной мышцы здорового мужчины 30 лет (умерший вследствие субарахноидального кровоизлияния). Окрашенные срезы подвергались морфометрическому анализу. Часть биоптата была обработана для трансмиссионной электронной микроскопии по стандартной методике. Количественные результаты морфометрического анализа выражались в виде Ме (1-й квартиль; 3-й квартиль), подвергались статистическому анализу с помощью критерия Вилкоксона.

Клинические случаи

Все наблюдаемые пациенты (сibсы III:1, III:3, III:5) рождены в ходе нормально протекавших беременностей от клинически здоровых родителей. Смерть отца пробанда III:1 (II:1) наступила в 56 лет вследствие кардиопатологии, мать пробанда III:1 умерла в 51 год по причине опухоли печени. Семейный анамнез характеризовался отсутствием нервно-мышечных, дерматологических и частых респираторных заболеваний.

Пробанд III:1 (см. рис. 2), нормостенического телосложения, с избыточной массой тела (индекс массы тела 25,5), имел задержку самостоятельной ходьбы до 2,5-летнего возраста. В период раннего детства и юности отмечал умеренную слабость в мышцах тазового пояса, ограничивающую бег и прыжки. Выраженной мышечной слабости в мышцах плечевого пояса при повседневной активности не наблюдал, но не мог выполнять подтягивание на турнике. Также отмечал ограничение сгибания и наклонов в шейном отделе позвоночника. Мышечная слабость характеризовалась стабильным течением до 21 года с последующим прогрессированием в мышцах проксимальных отделов нижних конечностей в виде выраженного затруднения при подъеме по лестнице, вставании из положения сидя, удлинения приемов Говерса. Также появилась мышечная слабость при повседневной активности в мышцах плечевого пояса и разгибателях спины, преимущественно поясничной области. С 20 лет стал отмечать нарастание контрактур ахилловых сухожилий. В 23 года пациент III:1 утратил способность самостоятельно вставать из положения сидя и лежа. Самостоятельная ходьба по типу Тренделенбурга возможна до 40–50 м, при утомлении появляется стелпаж. С 23 лет появилась слабость в дистальных отделах нижних конечностей, преимущественно в группе разгибателей, а с 24 лет — в дистальных отделах верхних конечностей, преимущественно в группе сгибателей и мышцах, обеспечивающих приведение большого пальца и мизинца (*m. flexor pollicis brevis*, *m. opponens pollicis*, *m. adductor pollicis*, *m. flexor digiti minimi brevis*, *m. opponens digiti minimi*). В возрасте 27 лет стал отмечать периодическую умеренную одышку при повседневной нагрузке в вечернее время, а также эпизодическую одышку в покое (чаще ночью) длительностью от нескольких часов до 5–7 сут, полностью самостоятельно купирующуюся.

При неврологическом обследовании у пациента III:1 выявлен периферический тетрапарез. Симметричное снижение мышечной силы наиболее выражено в проксимальных отделах — до 2 баллов, в дистальных — до 4 баллов; больше в нижних конечностях (за счет мышц тазового пояса, задней группы мышц бедра, передней группы мышц голени) — до 2 баллов, чем в верхних — до 2,5 балла (мышцы плечевого пояса, сгибателей предплечья и кисти). Мышечная сила значительно снижена в аксиальной мускулатуре спины, преимущественно в грудном и поясничном отделах позвоночника. Краниальная и глоточная мускулатура интактна. Амиотрофии преобладали

в мышцах плечевого пояса, сгибательной группе проксимальных отделов верхних конечностей и паравerteбральной мускулатуре, формируя крыловидные лопатки. Характерным аспектом является наличие гипертрофии *m. gastrocnemius*, *m. quadriceps femoris*, в меньшей степени — *m. deltoideus* и *caput laterale m. triceps brachii*. Отсутствовали сгибательно-локтевые и ахилловы рефлекс (табл. 1).

Объем активных движений ограничен: не может самостоятельно встать из положения сидя, сесть из положения лежа, самостоятельная ходьба до 15–20 м. Вследствие мышечной слабости в верхних конечностях ограничено сгибание и отведение плеч до 45 градусов; в нижних конечностях: кратковременное сгибание

рывковым движением в тазобедренных суставах сидя, разгибание 0 градусов, приведение в тазобедренных суставах до 30 градусов. Отмечено, что невозможно полное противопоставление большого пальца и мизинца вследствие слабости соответствующих мышц кисти. Суставные контрактуры в шейном отделе позвоночника ограничивают сгибание шеи до 30–45 градусов, разгибание до 45 градусов и наклоны до 20 градусов. В голеностопных суставах — сгибательные сухожильные контрактуры до 20 градусов справа и 10 градусов слева (рис. 3а–в, д).

Пациенты III:3 и III:5 характеризовались астеническим телосложением с дефицитом массы тела (индексы массы тела 16,7 и 16,2 соответственно). Выраженность

Таблица 1. Характеристика фенотипа сибсов III:1, III:3, III:5

Table 1. Characteristics of the siblings phenotype III:1, III:3, III:5

Показатель Indicator	III:1, 28 лет III:1, 28 y. o.	III:3, 27 лет III:3, 27 y. o.	III:5, 30 лет III:5, 30 y. o.
Возраст дебюта, лет Age of debut, y. o.	2,5—3	2	2
Первичная локализация Primary localization	Проксимальные отделы нижних конечностей Proximal lower extremities	Проксимальные отделы верхних и нижних конечностей Proximal upper and lower limbs	
Доминирующий паттерн Dominant pattern	Проксимальный тетрапарез с преобладанием в нижних конечностях Proximal tetraparesis with a predominance in the lower extremities		
Окружность головы, см Head circumference, cm	60	54	51
Окружность груди, см Chest circumference, cm	101	85	80
Окружность плеча, см Shoulder circumference, cm	27/28	22/22	18/17
Окружность предплечья, см Forearm circumference, cm	30/30	27/27	23/22
Окружность бедра, см Thigh circumference, cm	54/55	33/33	30/31
Окружность голени, см Shin circumference, cm	44/45	39/41	39/39
Сгибатели головы, баллы Head flexors, points	3	3	3
Разгибатели головы, баллы Head extensors, points	4	4	3
Подъем плеч, баллы Shoulder lift, points	4/4	4/4	3,5/3
Отведение плеч, баллы (градусы) Shoulder abduction, points (degrees)	2/2,5 (−45)	3/3 (−60)	2,5/3 (−50)
Сгибатели предплечий, баллы Forearm flexors, points	3/3 (−130)	2/2	2/2
Разгибатели предплечий, баллы Forearm extensors, points	4/4	4/4	3,5/4
Сгибание кистей, баллы Brush flexion, points	4	4/3,5	4/4

Окончание таблицы

The end of table

Показатель Indicator	III:1, 28 лет III:1, 28 y. o.	III:3, 27 лет III:3, 27 y. o.	III:5, 30 лет III:5, 30 y. o.
Разгибание кистей, баллы Extension of brushes, points	4,5/5	4/4	3,5/4
Кистевая динамометрия, баллы Hand dynamometry, points	6/4	3/4	2/2
Сгибатели бедер, баллы Hip flexors, points	2/2	2/2	2/2
Разгибатели бедер, баллы Hip extensors, points	1/2	2/2	2/2
Приводящие мышцы бедер, баллы Adducting thigh muscles, points	2/2 (−30)	2/2 (−30)	3/3 (−20)
Отводящие мышцы бедер, баллы Hip muscles, points	3/3	3/3,5	3/3
Сгибатели голеней, баллы Shin flexors, points	1/2	1/1	1/1
Разгибание голеней, баллы Leg extension, points	3,5/4	3/3	3/3
Сгибатели стоп, баллы Flexor feet, points	5/5	4,5/5	4/4
Разгибатели стоп, баллы Extensor feet, points	2/3	2,5/3	3/3
Гипертрофия икроножных мышц Hypertrophy of the calf muscles	Умеренная Mild	Выраженная Pronounced	
Сгибательно-локтевые рефлексы Flexion-elbow reflexes	Отсутствуют Absent		
Карпорадиальные рефлексы Carpo-radial reflexes	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	
Коленные рефлексы Knee reflexes	Снижены Reduced	Отсутствуют Absent	
Ахилловы рефлексы Achilles reflexes	Отсутствуют Absent		
Атрофии Atrophy	Мышцы плечевого пояса, сгибатели проксимальных отделов верхних конечностей, паравертебральные мышцы Shoulder muscles, flexors of the proximal upper limbs, paravertebral muscles	Мышцы плечевого пояса, сгибатели проксимальных отделов верхних конечностей, паравертебральные мышцы, задняя группа мышц бедра Shoulder muscles, flexors of the proximal upper limbs, paravertebral muscles, back thigh muscle group	
Гипертрофии Hypertrophy	m. gastrocnemius, m. quadriceps femoris, m. triceps brachii		
Ригидность позвоночника Spinal stiffness	Шейный отдел Cervical	Шейный, грудной отделы Cervical, thoracic	
Контрактуры ахилловых сухожилий (градусы) Achilles tendon contractures (degrees)	−15−20	−20−25	
«Осиная» талия Aspen waist	−	+	+
Крыловидные лопатки Pterygoid scapula	Умеренные Mild	Выраженные Pronounced	

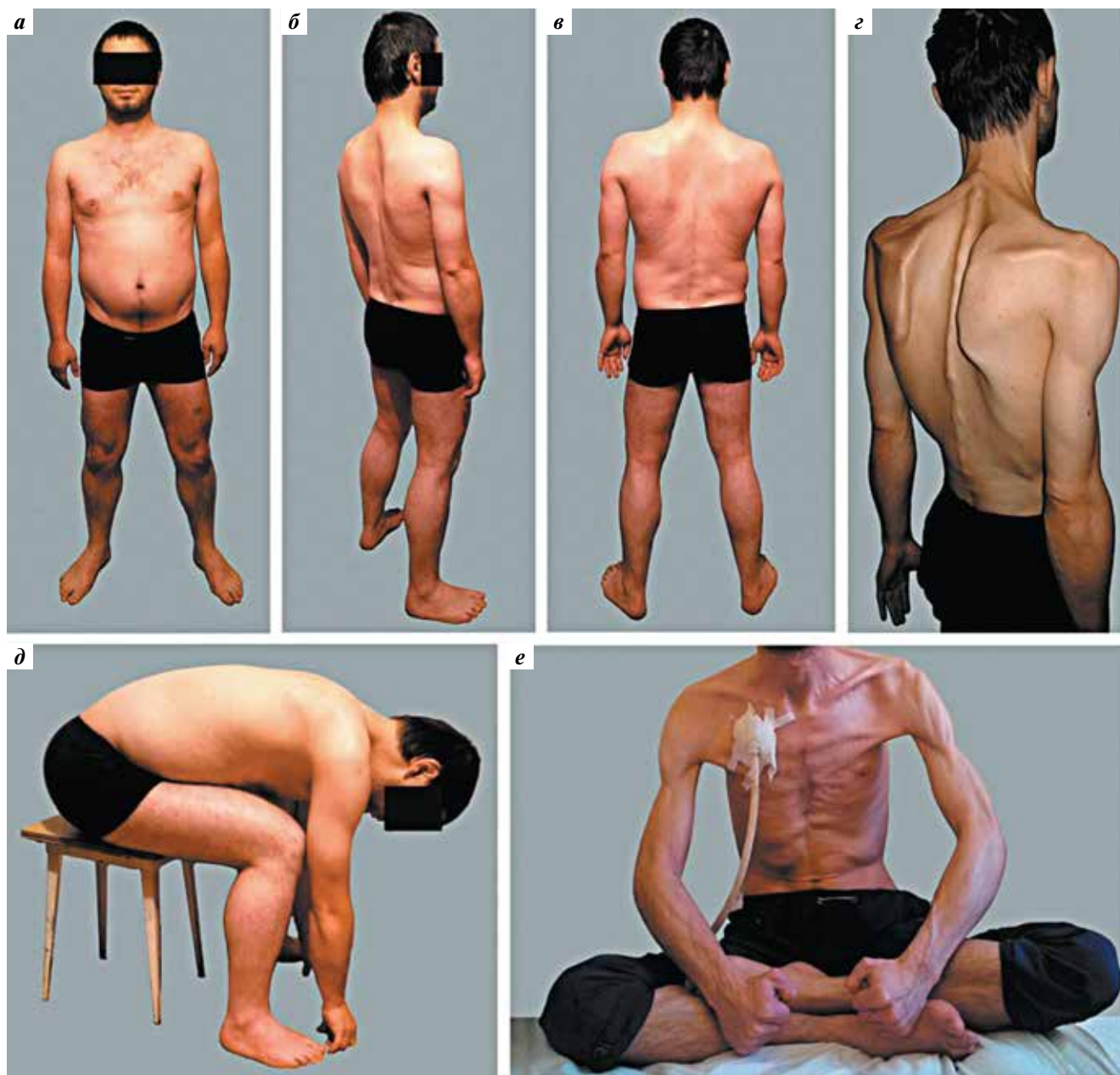


Рис. 3. Фенотип пробандов: а–в, д – пробанд III:1, 27 лет: гипертрофия в *m. gastrocnemius* и *caput laterale m. triceps brachii*, гипотрофии мышц плечевого пояса, сгибательной группы проксимальных отделов верхних конечностей и паравертебральной мускулатуры; г, е – пробанд III:3, 28 лет: выраженные амиотрофии мышц плечевого пояса, сгибательной группы проксимальных отделов верхних конечностей и паравертебральной мускулатуры

Fig. 3. The phenotype of probands: а–в, д – proband III:1, 27 y. o.: hypertrophy in *m. gastrocnemius* and *caput laterale m. triceps brachii*, muscular hypotrophy of the shoulder girdle, flexion group of the proximal upper limbs and paravertebral muscles; г, е – proband III:3, 28 y. o.: pronounced amyotrophy of the shoulder girdle muscles, flexion group of the proximal upper limbs and paravertebral muscles

и распределение мышечной слабости, амиотрофии и гипертрофии были сходными с фенотипом пациента III:1. Отличительными моментами являлись более выраженная гипертрофия икроножных мышц и распространение суставных контрактур на шейный и грудной отделы позвоночника. В возрасте 27–30 лет у них появились эпизоды самостоятельно купирующейся одышки при незначительной физической нагрузке и в покое длительностью от нескольких часов до месяца. В возрасте 31 года

пациент III:5 умер от прогрессирующей дыхательной недостаточности (рис. 3г, е). У пациента III:3 в возрасте 29 лет на фоне эпизода одышки длительностью 2 нед развился спонтанный пневмоторакс, но, несмотря на успешное дренирование плевральной полости, наступила смерть (см. табл. 1).

Лабораторные и инструментальные исследования. У исследуемых сибсов (III:1, III:3, III:5) отмечена высокая активность сывороточной КФК (3500–4100 Ед/л).

Электронейромиографическое исследование не выявило нарушения скоростей проведения по нервам. Выполнение игольчатой ЭМГ позволило выявить потенциалы двигательных единиц «миопатического типа». При первичном исследовании пациента III:1 в 2014 г. (24 года) тест ритмической стимуляции 3 Гц был проведен только на *m. orbicularis oculi* (декремент М-ответа 3–4 %) и *m. digiti minimi* (инкремент М-ответа 2–4 %). Повторное ЭНМГ-исследование в 2017 г. (28 лет) позволило выявить при ритмической стимуляции 3 Гц нарушение нервно-мышечной проводимости по постсинаптическому типу, преимущественно в проксимальных отделах верхних конечностей (*m. deltoideus* — 57 %; *m. trapezius* — 13 %), при минимальных изменениях в мимической мускулатуре и отсутствии изменений в дистальных отделах конечностей (*m. orbicularis oculi* — 7 %, *m. nasalis* — 4,5 %, *m. digiti minimi* — 6 %). Декремент М-ответа по амплитуде при тетанизации (50 Гц) *m. digiti minimi* составил 13,5 %. Спустя 40 мин после использования 10 мг 3,4-ДАП (*Firdapse*) *per os* отмечена обратимость дефекта нервно-мышечной проводимости: декремент изменился с 47,2 до 11 % в *m. deltoideus* (на 77 % относительно начального декремента) и с 13,1 до 5,8 % в *m. trapezius* (на 55 % относительно начального декремента). При выполнении ЭМГ одиночного мышечного волокна в *m. orbicularis oculi* выяв-

лено повышение показателей MCD (*mean difference between consecutive discharges*, средняя величина разностей последовательно полученных межимпульсных интервалов) — 70,2 мкс и MSD (*mean sorted-data difference*, среднее значение отсортированных величин разностей межимпульсных интервалов) — 79,5 мкс.

Электрокардиографические изменения в грудных отведениях, выявленные у пробанда III:1 и его брата III:3, характерны для неполной блокады правой ножки пучка Гиса. Подобные изменения могут быть связаны с перегрузкой правого желудочка и прохождением части ветвей проводящей системы через высоко расположенную папиллярную мышцу правого желудочка. Кроме того, выявление синдрома ранней реполяризации в правых отведениях, укорочение интервала QT = 0,316 (PQ = 0,18; частота сердечных сокращений 100 уд/мин) и внезапная смерть III:3 в 29 лет позволяют предположить сходство с синдромом Бругада типов 2, 3. Также выявлены электрофизиологические признаки очаговых изменений миокарда: в передней стенке левого желудочка у III:3; в передней стенке левого желудочка и межпредсердной перегородке пациента III:5, что является отражением перехода длительно существовавшей миокардиодистрофии в очаговый кардиосклероз (рис. 4в–е). В ходе выполнения эхокардиографии патологии не выявлено.

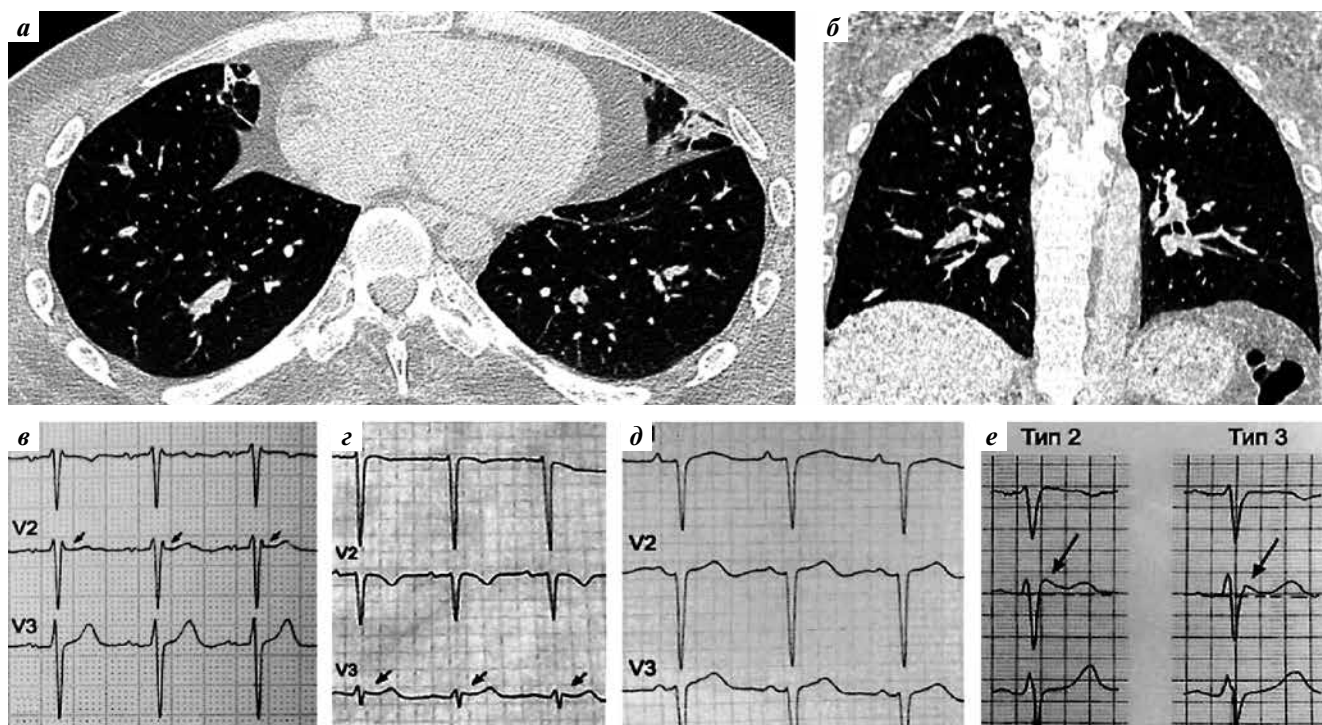


Рис. 4. Результаты инструментальных обследований пробандов: а, б — компьютерная томография органов грудной клетки: признаки бронхо-литита, субсегментарных ателектазов в базальных отделах обоих легких и плевропульмональные спайки в верхушках обоих легких; электрокардиография, отведения V1–V3: в — пробанд III:1, 27 лет; г — пробанд III:3, 29 лет; д — пробанд III:5, 31 год; е — картина при синдроме Бругада 2-го и 3-го типов. Стрелками отмечены эхокардиографические признаки ранней реполяризации

Fig. 4. The results of instrumental examinations of probands: а, б — computed tomography of the chest organs: signs of bronchiolitis, subsegmental atelectasis in the basal parts of both lungs and pleuropulmonary adhesions in the apices of both lungs; electrocardiography, assignments V1–V3: в — proband III:1, 27 y. o.; г — proband III:3, 29 y. o.; д — proband III:5, 31 y. o.; е — picture with Brugada syndrome of type 2 and 3. The arrows indicate electrocardiography signs of early repolarization

При выполнении рентгеновской компьютерной томографии органов грудной клетки ПП:1 выявлены признаки бронхолита, субсегментарных ателектазов в базальных отделах обоих легких, плевропюльмональные спайки в верхушках обоих легких (рис. 4а, б).

При выполнении магнитно-резонансной томографии головы выявлена картина пустого турецкого седла (толщина гипофиза 2 мм), неравномерное расширение субарахноидального пространства по конвексимальной поверхности лобной и теменной долей, выраженное расширение периваскулярных пространств Вирхова–Робена.

На серии магнитно-резонансных (МР) томограмм определяется наиболее выраженное повышение интенсивности МР-сигнала от *mm. adductores*, *m. semitendinosus*, *m. biceps femoris*, *m. gluteus maximus et medius* (4 балла), менее выраженные изменения от *m. vastus intermedius*, *m. vastus medialis*, *m. sartorius* (3 балла). Наименее выраженные дистрофические изменения характерны для *m. rectus femoris* и *m. gracilis* (1–2 балла). На уровне средней и нижней третей голени определяется повышение интенсивности сигнала от *m. peroneus longus et brevis* и *m. soleus*, свидетельствующее о соединительнотканной и жировой дегенерации (4 балла). В меньшей степени дистрофические изменения представлены в передней группе мышц голени и *m. gastrocnemius* (3 балла) при практически интактных *m. tibialis posterior* и *m. flexor digitorum longus* (1–2 балла).

При компьютерно-томографическом исследовании мышц туловища отмечены выраженные диффузные дистрофические изменения в паравертебральных мышцах с преобладанием на поясничном уровне (снижение рентгеновской плотности до $-70...-60$ HU (Hounsfield units); тип 3 паттерна. Также следует отметить минимальные дистрофические изменения межреберных мышц (рис. 5).

Генетическое исследование. Путем секвенирования образца ДНК пробанда ПП:1 была установлена новая мутация в экзоне 1f гена *PLEC* с. 145047583C>A, в гомозиготном состоянии с терминацией в 20-м положении (p.Glu20ter) полипептидной цепочки.

Морфологическое исследование. Основные результаты морфометрического исследования биоптата пациента ПП:1 приведены в табл. 2. Анализ структуры мышечной ткани показал увеличение внутридифферонной и морфологической гетероморфии: мышечные волокна имели различные (округлую, вытянутую, многоугольную) форму на поперечном сечении и размеры. При этом в биоптате пациента обнаруживались многочисленные центральноеядерные мышечные волокна и мышечные волокна с интернализированным ядром, единичные некротизированные мышечные волокна, но отсутствовала лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация. Метод TUNEL не выявил апоптоза мышечных волокон. Обнаружен умеренный фиброз и отек эндомизия.

Иммунофлуоресцентное окрашивание с антителами к плектину выявило потерю плектина в сарколемме мышечных волокон в изучаемом биоптате и его скопления

в виде неупорядоченных различных по размерам и форме агрегатов с нечеткими границами в саркоплазме (рис. 6). Ранее было показано, что 1f-изоформа плектина служит линкером между дистрофин-дистрогликановым комплексом сарколеммы и Z-линиями через десмин [10]. Иммуногистохимическое окрашивание выявило неравномерное распределение десмина в мышечных волокнах биоптата пациента ПП:1 с его аккумуляцией по периферии, что указывает на дезорганизацию цитоскелета мышечных волокон вследствие потери плектина.

Патогистологический анализ показал изменение соотношения быстрых/медленных мышечных волокон в биоптате пациента ПП:1 по сравнению с данными литературы со сдвигом в сторону медленных волокон (52,03 и 47,97 % соответственно, в норме в *m. vastus lateralis* соотношение быстрых/медленных мышечных волокон 67,3 и 37,8 % соответственно [11]). Мышечные волокна наименьшего диаметра экспрессировали преимущественно МНСfast.

Количественный анализ рабдомиогенного дифферона показал, что на фоне тенденции к снижению общего количества миосателлитоцитов в изучаемом биоптате (доля Pax7-позитивных ядер в изучаемом биоптате $48,66 \pm 4,15$ %, в контроле $57,33 \pm 7,05$ %) наблюдается достоверное усиление активации миосателлитоцитов (доля Myf5-позитивных ядер $37,64 \pm 10,24$ %, в контроле $2,27 \pm 1,79$ %). При этом в биоптате пациента обнаружена единственная миотуба, как и в контроле. Это позволяет сделать вывод об активированном, но не эффективном рабдомиогенезе.

Окрашивание с антителами к CD34 показало неравномерное развитие капиллярного русла. Капилляры располагались отдельными скоплениями, при этом среднее соотношение количества капилляров и количества мышечных волокон не отличалось от контрольного образца ($2,90 \pm 0,07$ и $2,96 \pm 0,86$ соответственно).

Анализ экспрессии PCNA (proliferating cell nuclear antigen) показал тенденцию к снижению пролиферативной активности клеток мышечного дифферона и клеток в эндомизии и усилению пролиферации эндотелия в изучаемом биоптате по сравнению с контролем, однако статистически достоверных различий не выявлено (см. табл. 2).

При электронно-микроскопическом исследовании скелетных мышц выявлены изменения как дистрофического, так и деструктивного характера, затрагивающие и мышечную ткань, и кровеносные сосуды.

В смещенных к центру ядрах мышечных волокон выявлена складчатость нуклеолеммы (рис. 7а, б), нуклеоплазма имела сниженную электронную плотность, в ней обнаружены электронно-плотные глыбки — вероятно, остатки ядрышка (см. рис. 7б), совокупно формирующие диффузно-гомогенный рисунок хроматина. Перинуклеарно сформированы разреженные пространства неправильной формы, лишённые каких-либо органелл, включающие некоторое количество пылевидного цитоплазматического субстрата.

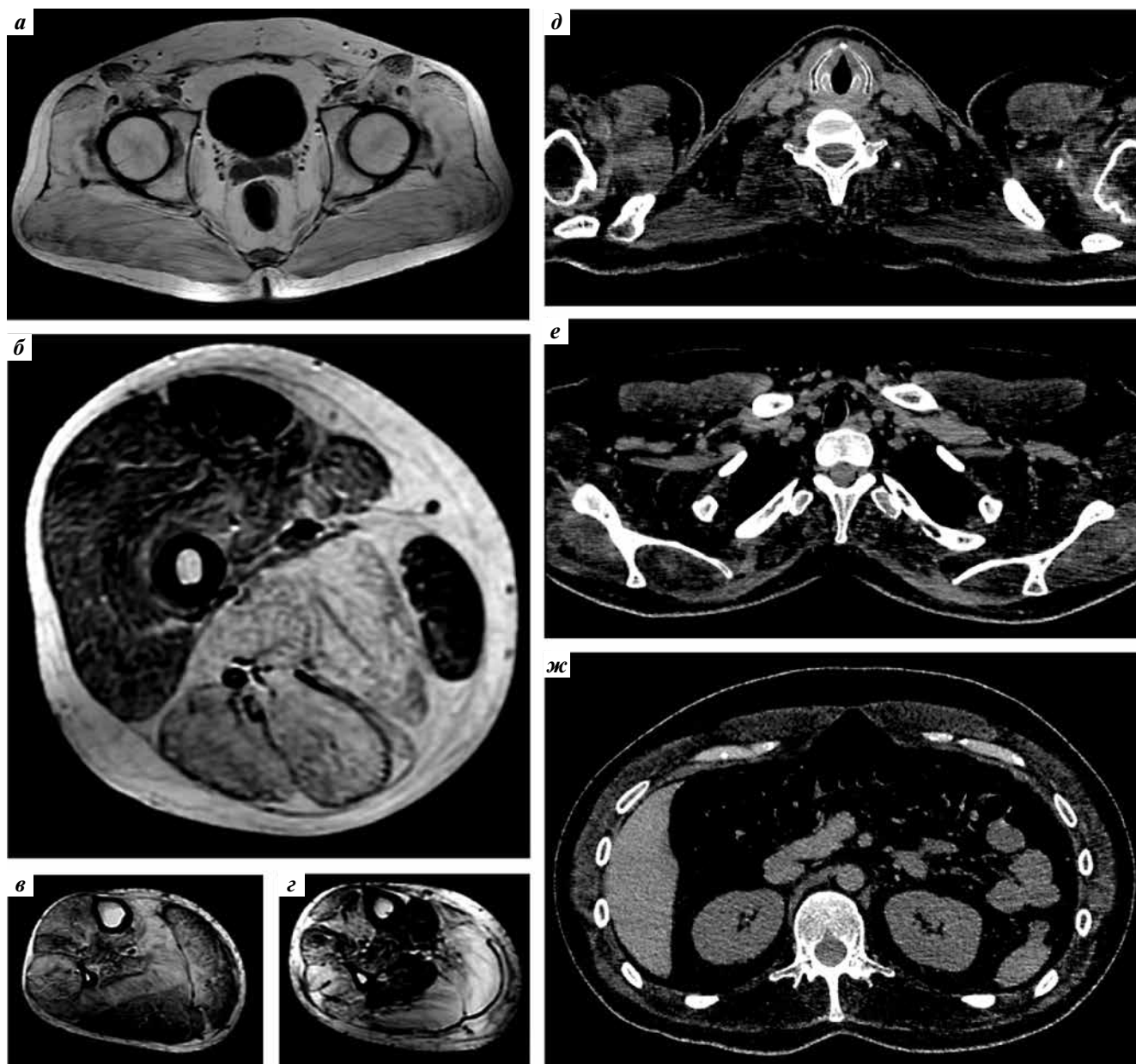


Рис. 5. Результаты магнитно-резонансной томографии мышц тазового пояса и нижних конечностей (T1-взвешенные изображения) пробанда III: 1: а – уровень тазобедренных суставов; б – средняя треть бедра; в – средняя треть голени; г – нижняя треть голени; компьютерной томографии мышц туловища пациента III: 1: д – уровень Th1; е – уровень Th4; жс – уровень L1. Наиболее выраженные дистрофические изменения в *mm. adductores, m. semitendinosus, m. biceps femoris, m. gluteus maximus и medius*, наименее выраженные – в *m. rectus femoris и m. gracilis*. Среди мышц голени наиболее изменены *m. peroneus longus и brevis и m. soleus* при практически интактных *m. tibialis posterior и m. flexor digitorum longus*. Выраженные дистрофические изменения выявлены в паравerteбральных мышцах при минимальном вовлечении межреберных мышц

Fig. 5. The results of magnetic resonance imaging of the muscles of the pelvic girdle and lower extremities (T1 weighted images) proband III: 1: а – the level of the hip joints; б – the middle third of the thigh; в – the middle third of the leg; г – the lower third of the leg; computed tomography of the muscles of the trunk of the patient III: 1: д – Th1 level; е – Th4 level; жс – L1 level. The most pronounced dystrophic changes in *mm. adductores, m. semitendinosus, m. biceps femoris, m. gluteus maximus and medius*, the least pronounced – *m. rectus femoris and m. gracilis*. Among the muscles of the lower legs, *m. peroneus longus and brevis and m. soleus* with almost intact *m. tibialis posterior and m. flexor digitorum longus*. Pronounced dystrophic changes were detected in the paravertebral muscles with minimal involvement of the intercostal muscles

Обнаружены частичное нарушение целостности сарколеммы, расширение субсарколеммальных пространств, в которых имеется хлопьевидный детрит.

Базальная мембрана мышечного волокна неравномерно расширена, образует утолщения, гомогенность

мембраны в которых нарушена. Часто вблизи миофибрилл обнаруживаются коллагеновые волокна. Для мышечной ткани пациента характерно нарушение структуры саркомеров: Z-линии неправильной зигзагообразной формы, истонченные миофибриллы (рис. 7в, д, е) подвержены

Таблица 2. Морфометрическая характеристика *m. vastus lateralis* пробанда III:1Table 2. Morphometric characteristic *m. vastus lateralis* proband III:1

Морфометрический показатель Morphometric indicator	Мутация Mutation	Контроль Control
Площадь поперечного сечения мышечных волокон (диапазон), мкм ² Cross-sectional area of muscle fibers (range), μm ²	3116,26 (2148,52–4461,15)	3580,99 (3163,75–3965,22)
Доля центральоядерных мышечных волокон, % The share of central nuclear muscle fibers, %	39,37 ± 7,76	1,37 ± 0,15*
Относительная площадь соединительной ткани, % The relative area of connective tissue, %	17,58 ± 0,01	1,64 ± 0,38*
Доля волокон, экспрессирующих тяжелые цепи быстрого/медленного миозина, % The proportion of fibers expressing heavy chains of fast/slow myosin, %	52,03/47,97	67,3/37,8 (по М.А. Johnson и соавт., 1973 [11]) (according to M.A. Johnson et al., 1973 [11])
Доля Pax7-позитивных ядер, % The share of Pax7-positive nuclei, %	48,66 ± 4,15	57,33 ± 7,05
Доля Myf5-позитивных ядер, % The share of Myf5-positive nuclei, %	37,64 ± 10,24	2,27 ± 1,79*
Соотношение «количество капилляров/количество мышечных волокон» The ratio «the number of capillaries/number of muscle fibers»	2,90 ± 0,07	2,96 ± 0,86

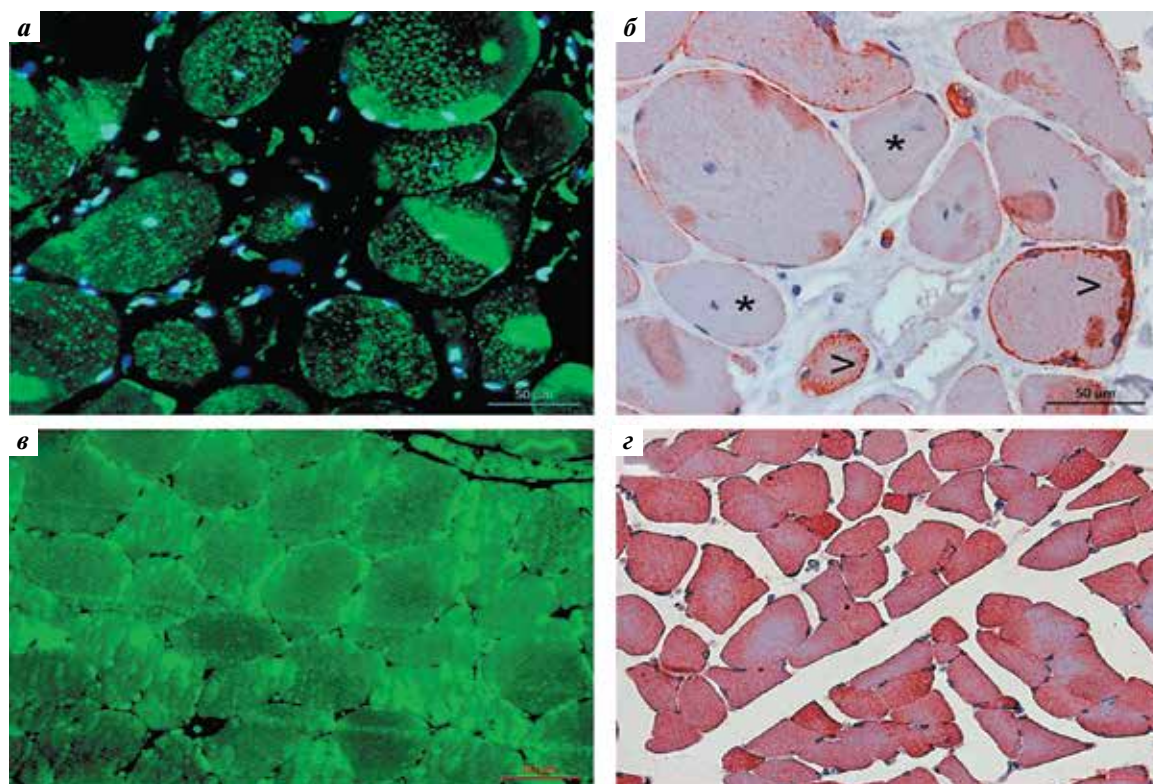
*Статистическая значимость различий данных $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона).*Statistical significance of data differences $p < 0.05$ (Wilcoxon test).

Рис. 6. Морфологическое исследование среза мышцы пробанда III:1 (*m. vastus lateralis*): а — окрашивание иммунофлуоресцентным методом с антителами к плектину (зеленый), ядра докрашены DAPI (синий), потеря мембраносвязанного плектина и его агрегатов в цитоплазме; б — иммуногистохимическое окрашивание среза мышцы с антителами к десмину, * — потеря десмина в отдельных мышечных волокнах, > — накопление десмина по периферии волокон; в, г — контроль

Fig. 6. Morphological study of a slice of a muscle of proband III:1 (*m. vastus lateralis*): а — immunofluorescence staining with antibodies to pectin (green), nuclei stained with DAPI (blue), loss of membrane-bound pectin and its aggregates in the cytoplasm; б — immunohistochemical staining of a muscle section with antibodies to desmin, * — loss of desmin in individual muscle fibers, > — accumulation of desmin around the periphery of the fibers; в, г — control

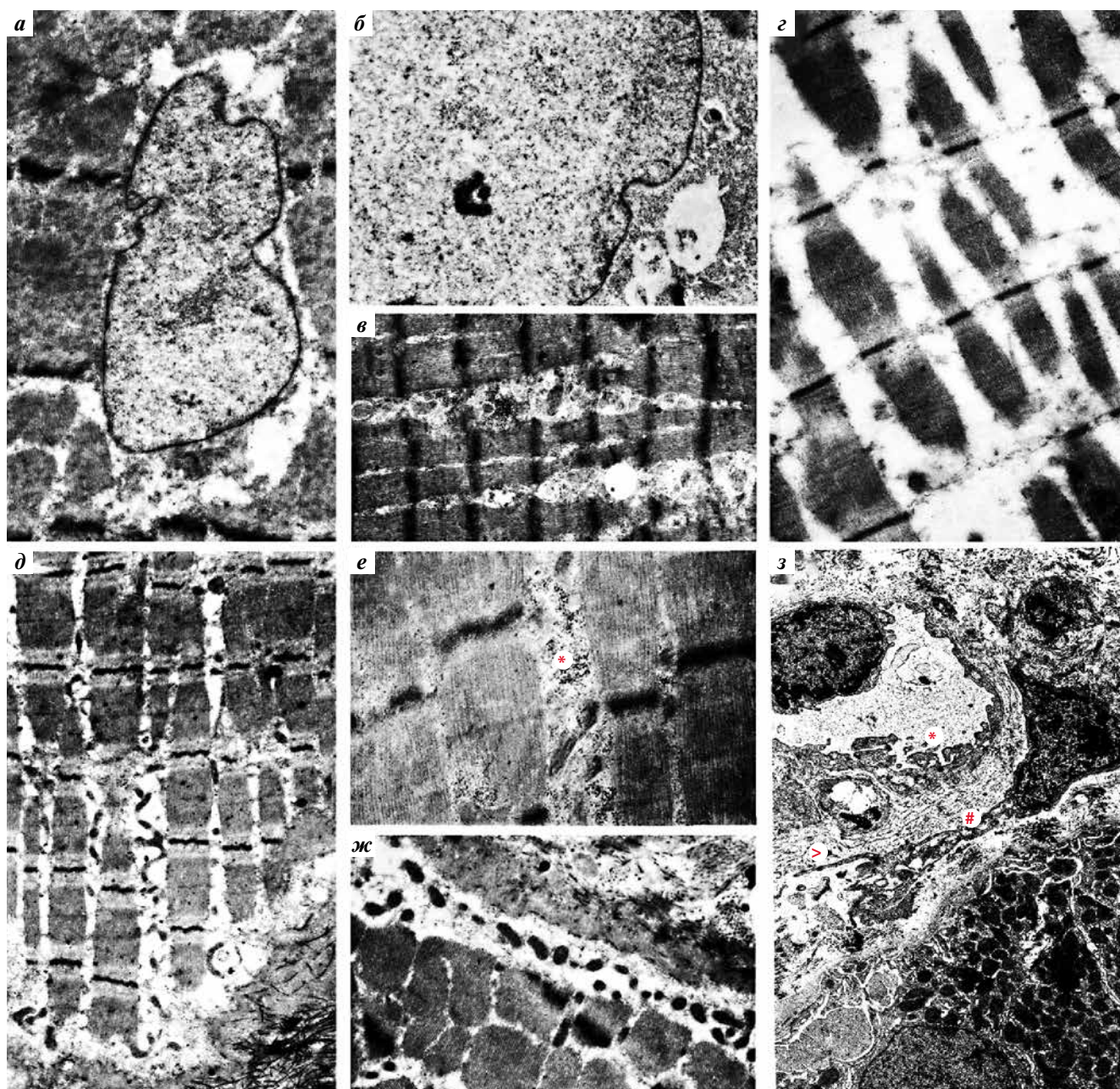


Рис. 7. Электронограмма скелетной мышечной ткани пробанда III:1 (*m. vastus lateralis*): а, б — ядро мышечного волокна и перинуклеарная область ($\times 14\,000$, $\times 17\,000$ соответственно); в, д, е — истончение и продольный («бамбуковый») распад миофибрилл, их частичный лизис, * — митохондрии извитой формы ($\times 14\,000$, $\times 7\,000$, $\times 17\,000$ соответственно); ж — лизис миофибрилл, просветление саркоплазмы ($\times 14\,000$); з — изменения в структуре мышечного волокна, * — капилляр, > — отекающая и расщепленная базальная мембрана, # — пероцит в расщеплении базальной мембраны ($\times 7\,000$)

Fig. 7. Electron-diffraction pattern of skeletal muscle tissue of proband III:1 (*m. vastus lateralis*): а, б — the core of the muscle fiber and the perinuclear region ($\times 14\,000$, $\times 17\,000$, respectively); в, д, е — thinning and longitudinal («bamboo») decomposition of myofibrils, their partial lysis, * — convoluted mitochondria ($\times 14\,000$, $\times 7\,000$, $\times 17\,000$, respectively); ж — lysis of myofibrils, enlightenment of the sarcoplasm ($\times 14\,000$); з — changes in the structure of muscle fiber, * — capillary, > — edematous and split basal membrane, # — pericyte in the cleavage of the basement membrane ($\times 7\,000$)

мелкоглыбчатому распаду, показан лизис с просветлением саркоплазмы (см. рис. 7д).

Изменениям подвержены также и митохондрии мышечных волокон. Обращают на себя внимание субсарколеммальные и межфибриллярные скопления (до 30 штук) полиморфных мелких митохондрий с электронно-плот-

ным матриксом (см. рис. 7д) и отделившихся от эндоплазматического ретикулума рибосом (см. рис. 7е).

Деструктивными изменениями затронуты и микрососуды: цитоплазма эндотелиоцитов электронно-плотная, ультраструктуры и клеточные контакты не дифференцируются, ядра плотные с инвагинациями, базальная

мембрана набухшая и расщепленная. Кроме того, отмечен периваскулярный отек и фиброз (рис. 7з).

Обсуждение

Существует всего одно сообщение об изолированном миодистрофическом фенотипе ПКМД 2Q, в основе которого лежит мутация изоформы 1f плектина. В 2010 г. Н. Gundesli и соавт. сообщили о 6 больных из 3 несвязанных близкородственных турецких семей с аутосомно-рецессивной поясно-конечностной формой мышечной дистрофии (LGMD2Q; OMIM: 613723) [12]. У них была выявлена гомозиготная делеция 9-bp (1_9delATGGCCGGC) в экзоне 1f гена *PLEC*. Делеция включает иницирующий кодон. Фенотип характеризовался задержкой самостоятельной ходьбы до 2,5–3 лет, с последующим появлением и относительно стабильным течением мышечной слабости в нижних конечностях до 13–14 лет, проявляющейся в виде затруднения подъема по лестнице, бега. Далее отмечалось прогрессирование и вовлечение верхних конечностей с преобладанием проявлений в проксимальных отделах (Medical Research Council, MRC 3 ± 5). Утрата самостоятельного передвижения у одного из описанных пациентов происходила в конце второго 10-летия жизни. Мышечные гипертрофии не наблюдались. Вовлечения лицевой, экстраокулярной мускулатуры, кардиопатологии и дерматологических проявлений не выявлено. Миастенический синдром не был исключен. Исследование мышечного биоптата выявило 3-кратное снижение экспрессии *PLEC* и 100-кратное снижение экспрессии мРНК 1f-изоформы *PLEC* по данным qRT-PCR. Патогистологическое исследование выявило дистрофические изменения, потерю плектина в сарколемме мышечных волокон пациента, обнаруженные ультраструктурные изменения включали эндомизиальный и перимизиальный фиброз, интернализированные мышечные ядра, расширение системы Т-трубочек, разобщение базальной мембраны и сарколеммы мышечных волокон, появление пустых пространств между сарколеммой и саркомерами, дезорганизацию миофибрилл, дегенерацию митохондрий как следствие потери линкерной функции 1f-изоформы плектина.

В 2015 г. Z. Fattahi и соавт. представили сообщение о плектинопатии в изолированной кровнородственной иранской семье (2 больные сестры), динамика и характер клинических проявлений соответствовали вышеописанному клиническому примеру, за исключением дополнительных симптомов: птоза, офтальмопареза и дисфагии [13]. При полноэкзомном секвенировании выявлены гетерозиготные компаунд-мутации p.Gln1022Ter (с.3064C>T) и p.Gly3835Ser (с.11503G>A), локализованные в N- и C-терминальном глобулярных доменах плектина 1f, а также в других изоформах плектина. Исследование биоптатов мышц не выполнялось. Результаты ЭМГ-пробы ритмической стимуляции не опи-

саны. ЭМГ одиночного мышечного волокна (без указания исследуемой мышцы) не выявила патологии.

Клиническая картина описанного нами пациента соответствует описанному ранее фенотипу мутаций в изоформе 1f плектина (дебют в раннем детстве, поясно-конечностный фенотип миодистрофии, потеря способности самостоятельно передвигаться к 3-му десятилетию жизни), включая нормальные показатели функции сердца и отсутствие кожных поражений. Следует подчеркнуть характерные гипертрофии икроножных мышц для всех описанных случаев, а также значимые атрофии паравerteбральной мускулатуры, сопровождающиеся развитием контрактур шейного и грудного отдела позвоночника. Отличительной особенностью является наличие у данных пациентов легочных проявлений в виде бронхиолита и субсегментарных ателектазов. В клинической картине у описанных нами пациентов с 26–30 лет наблюдались эпизоды самостоятельно купирующейся одышки, имеющие в начале эпизодический характер при незначительной физической нагрузке и в покое (от нескольких часов до недель), но впоследствии приведшие к фатальной дыхательной недостаточности пациента III:5 и смерти от спонтанного пневмоторакса пациента III:3. На данный момент роль изоформы 1f плектина в развитии заболеваний легких не изучена, однако известно, что данная изоформа участвует в передаче механорецепторных стимулов от межклеточного матрикса через дистрогликан к внутриклеточным каскадам киназ ERK1/2 и AMPK в альвеолоцитах [14]. Показано, что активация AMPK и ERK1/2 может иметь цитопротективный эффект, их недостаточная активация в условиях мутации изоформы 1f плектина может приводить к повреждению альвеолоцитов и к запуску воспалительной реакции [15, 16]. Нельзя также исключить возможности повреждения альвеолоцитов вследствие разрушения фокальных адгезионных контактов, служащих связующим звеном между межклеточным матриксом и цитоскелетом и содержащих в своем составе плектин [17]. На данный момент вовлечение легких при плектинопатиях описано только для случаев буллезного эпидермолиза в виде повреждения слизистых трахеи и бронхов [18].

Иммуногистологический анализ подтвердил потерю плектина в сарколемме мышечных волокон, показанную в первом описанном случае ПКМД 2Q. При этом мы продемонстрировали субсарколеммную агрегацию десмина, описанную ранее во всех нозологиях плектинопатий, кроме ПКМД 2Q. Эти данные совместно с результатами ультрамикроскопического анализа подтверждают предположение о роли плектинов (и в частности изоформы 1f) как организаторов цитоскелета мышечных волокон, которые связывают между собой при участии десмина наружную ядерную оболочку и саркоплазматический ретикулум, митохондрии, саркомеры в область Z-дисков и дистрофин-

гликопротеиновый комплекс сарколеммы. Потеря плектина 1f вследствие мутации приводит к дезорганизации всей структуры, что проявляется в дезорганизации Z-дисков, деформации и дислокации митохондрий и интернализации ядер, несмотря на то что изоформа 1f напрямую не связана с данными структурами (рис. 7u).

Недавно на модели плектин-дефицитных мышей было показано, что изоформа 1f плектина необходима для поддержания целостности нейромышечного синапса, выступая линкером между ацетилхолиновыми рецепторами (AChR) и промежуточными филаментами цитоплазмы через белок рапсин [19]. Отсутствие изоформы плектина 1f приводит к нарушению кластеризации комплексов AChR-рапсина и уплощению постсинаптической мембраны. В то же время в случае, представленном Н. Gundesli и соавт. (2010), клинических проявлений миастенического синдрома не описано, но при этом не проводилось специализированного электрофизиологического тестирования, необходимого для его полного исключения [20]. Z. Fattahi и соавт. в 2015 г. описали 2 sibсов, имевших, кроме проксимальной мышечной слабости, птоз, диплопию и дисфагию, при этом электрофизиологических признаков миастенического синдрома не выявлено, а ответ на неутонченную «anti-myasthenic» терапию был отрицательным [13]. У описанного нами пациента на фоне постоянно сниженной мышечной силы из-за собственно миопатии выявлено обратимое нарушение нервно-мышечной проводимости, преобладающее в проксимальных мышечных группах и характеризующееся выраженным декрементом амплитуды М-ответа. Обратимость нервно-мышечного дефекта первоначально нами оценивалась с помощью антихолинэстеразной терапии (таблетки пиридостигмина гидрохлорида по 60 мг 3–4 раза в день), которая не привела к значимым клиническим и электрофизиологическим эффектам, как было описано К. Forrest и соавт. в 2010 г. у пациента 11 лет с EBS-MD-Mys [21]. Однако в семейном случае EBS-MD-Mys, описанном В. L. Banwell и соавт. и D. Selcen и соавт., показано отсутствие эффективности применения пиридостигмина бромид, тогда как умеренный клинический эффект был получен от эдрофония хлорида и 3,4-ДАП [22, 23]. В нашем случае положительный клинический эффект в виде купирования одышки и умеренного снижения мышечной слабости в проксимальных отделах конечностей сопровождался компенсацией нервно-мышечной проводимости в виде значимого уменьшения декремента амплитуды М-ответа также при использовании только 3,4-ДАП. Опираясь на детальный анализ патоморфологических изменений и микроэлектродное исследование нервно-мышечных синапсов, проведенные В. L. Banwell и соавт., можно классифицировать описываемый миастенический синдром как постсинаптический. В частности, было описано уменьшение (на 37 %) и уплощение постсинаптической мембраны

с расширением синаптической щели при нормальной величине квантов высвобождаемого ацетилхолина и нормальном количестве AChR. Кроме того, снижение потенциала концевой пластинки на 48 % было обусловлено увеличением количества фетального типа AChR, имеющих более длительный период их открытия (в 2,5 раза). Таким образом, преимущественную эффективность 3,4-ДАП над антихолинэстеразными препаратами при формально постсинаптическом типе миастенического синдрома у пациентов с мутациями в гене *PLEC* можно объяснить большей значимостью увеличения количества ацетилхолина в расширенной и дефигурированной синаптической щели, чем продления взаимодействия ацетилхолина с преимущественно фетальными AChR. Подобные изменения можно сравнить с синдромом медленных каналов либо с регенерирующими нервно-мышечными синапсами, для последних, кроме повышения экспрессии фетальных AChR, свойственна меньшая величина и большее количество концевых пластинок, а также наблюдается истощение пула везикул в пресинаптической части в сочетании с признаками коллатерального спрутинга [22].

Электрокардиографические признаки неполной блокады правой ножки пучка Гиса у sibсов III:1 и III:3, вероятно, связаны с перегрузкой правого желудочка, поскольку структурных аномалий миокарда при эхокардиографии не выявлено. Синдром «быстро восходящей» ранней реполяризации в правых отведениях, синусовая тахикардия и укорочение интервала QT = 0,316 (PQ = 0,18; частота сердечных сокращений – 100 уд/мин), выявленные у sibсов III:1 и III:3, ранее были описаны у пациентов с простым буллезным эпидермолизом, ассоциированным с миодистрофическим синдромом и вовлечением миокарда. Описанные случаи представлены умеренной левосторонней гипертрофией миокарда у пациента 25 лет, дилатационной кардиомиопатией у пациента 40 лет [24], предсердной фибрилляцией со снижением фракции выброса до 46 % у 33-летней пациентки [25] и некомпактной левожелудочковой кардиомиопатией у пациента 18 лет [26]. Многие из представленных состояний ассоциированы с риском внезапной смерти и обусловлены дезинтеграцией вставочных дисков между кардиомиоцитами [27].

Иммуногистологический и ультраструктурный анализ позволил обнаружить поражения сосудистого русла в виде неравномерного распределения капилляров и структурных аномалий эндотелиоцитов. На сегодняшний день отсутствуют данные о роли изоформы 1f плектина в эндотелии. На плектин-дефицитных мышцах показана дезорганизация виментинового цитоскелета, плотных и адгезионных контактов в эндотелиоцитах, что проявлялось повышенной сосудистой проницаемостью и сниженной устойчивостью эндотелиоцитов к механическому стрессу [28].

Данное семейное наблюдение существенно расширяет представление о фенотипе ПКМД 2Q и является

первым в Российской Федерации. В качестве ассоциированных состояний для представленного пояснично-конечностного фенотипа выделены синдром диффузного поражения легочной ткани, миастенический синдром постсинаптического типа и синдром ранней реполяризации миокарда с укорочением интервала QT, клиническим эквивалентом которых являются эпизо-

дическая дыхательная недостаточность и высокий риск внезапной сердечной смерти. Мультисиндромальный характер поражения при ПКМД 2Q подчеркивает неоднозначность представления о цитоплинкерной роли изоформы If плектина только лишь в скелетной мускулатуре, ранее считавшейся ответственной за изолированный ПКМД-фенотип.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Winter L., Wiche G. The many faces of plectin and plectinopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):77–93. DOI: 10.1007/s00401-012-1026-0. PMID: 22864774.
2. Winter L., Staszewska I., Mihailovska E. et al. Chemical chaperone ameliorates pathological protein aggregation in plectin-deficient muscle. *J Clin Invest* 2014;124(3):1144–57. DOI: 10.1172/JCI71919. PMID: 24487589.
3. Rezniczek G.A., Winter L., Walko G., Wiche G. Functional and Genetic Analysis of Plectin in Skin and Muscle. *Methods Enzymol* 2016;569:235–59. DOI: 10.1016/bs.mie.2015.05.003. PMID: 26778562.
4. Gostynska K.B., Lemmink H., Bremer J. et al. A PLEC Isoform Identified in Skin, Muscle, and Heart. *J Invest Dermatol* 2017;137(2):518–22. DOI: 10.1016/j.jid.2016.09.032. PMID: 27769846.
5. Uniprot. URL <https://www.uniprot.org/uniprot/Q15149>.
6. Castanon M.J., Walko G., Winter L., Wiche G. Plectin-intermediate filament partnership in skin, skeletal muscle, and peripheral nerve. *Histochem Cell Biol* 2013;140(1):33–53. DOI: 10.1007/s00418-013-1102-0. PMID: 23748243.
7. Winter L., Kuznetsov A.V., Grimm M. et al. Plectin isoform P1b and P1d deficiencies differentially affect mitochondrial morphology and function in skeletal muscle. *Hum Mol Genet* 2015;24(16):4530–44. DOI: 10.1093/hmg/ddv184. PMID: 26019234.
8. Winter L., Türk M., Harter P.N. et al. Downstream effects of plectin mutations in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4(1):44. DOI: 10.1186/s40478-016-0314-7. PMID: 27121971.
9. Wiche G., Krepler R., Artlieb U. et al. Identification of plectin in different human cell types and immunolocalization at epithelial basal cell surface membranes. *Exp Cell Res* 1984;155(1):43–9. DOI: 10.1016/0014-4827(84)90766-3. PMID: 6386498.
10. Rezniczek G.A., Konieczny P., Nikolicet B. et al. Plectin If scaffolding at the sarcolemma of dystrophic (mdx) muscle fibers through multiple interactions with beta-dystroglycan. *J Cell Biol* 2007;176(7):965–77. DOI: 10.1083/jcb.200604179. PMID: 17389230.
11. Johnson M.A., Polgar J., Weightman D., Appleton D. Data on the distribution of fibre types in thirty-six human muscles. An autopsy study. *J Neurol Sci* 1973;18(1):111–29. DOI: 10.1016/0022-510x(73)90023-3. PMID: 4120482.
12. Gundesli H., Cirak S., Dincer P. Pitfall of identifying a disease locus by using low-resolution SNP arrays. *J Mol Genet Med* 2011;5:264–5. DOI: 10.4172/1747-0862.1000047. PMID: 22190979.
13. Fattahi Z., Kahrizi K., Nafissi S. et al. Report of a patient with limb-girdle muscular dystrophy, ptosis and ophthalmoparesis caused by plectinopathy. *Arch Iran Med* 2015;18(1):60–4. DOI: 0151801/AIM.0014. PMID: 25556389.
14. Takawira D., Scott Budinger G.R., Hopkinson S.B., Jones J.C.R. A dystroglycan/plectin scaffold mediates mechanical pathway bifurcation in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2011;286(8):6301–10. DOI: 10.1074/jbc.M110.178988. PMID: 21149456.
15. Bonni A., Brunet A., West A.E. et al. Cell survival promoted by the Ras-MAPK signaling pathway by transcription-dependent and -independent mechanisms. *Science* 1999;286(5443):1358–62. DOI: 10.1126/science.286.5443.1358.
16. Budinger G.R., Urich D., DeBiase P.J. et al. Stretch-induced activation of AMP kinase in the lung requires dystroglycan. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39(6):666–72. DOI: 10.1165/rcmb.2007-0432OC. PMID: 18556591.
17. Eisenberg J.L., Beaumont K.G., Takawira D. et al. Plectin-containing, centrally localized focal adhesions exert traction forces in primary lung epithelial cells. *J Cell Sci* 2013;126(Pt16):3746–55. DOI: 10.1242/jcs.128975. PMID: 23750011.
18. Babic I., Karaman-Illic M., Pustisek N. et al. Respiratory tract involvement in a child with epidermolysis bullosa simplex with plectin deficiency: a case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74(3):302–5. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.10.002. PMID: 20044146.
19. Mihailovska E., Raith M., Valencia R.G. et al. Neuromuscular synapse integrity requires linkage of acetylcholine receptors to postsynaptic intermediate filament networks via rapsyn-plectin If complexes. *Mol Biol Cell* 2014;25(25):4130–49. DOI: 10.1091/mbc.E14-06-1174. PMID: 25318670.
20. Gundesli H., Talim B., Korkusuz P. et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform If, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2010;87(6):834–41. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.10.017. PMID: 21109228.
21. Forrest K., Mellerio J.E., Robb S. et al. Congenital muscular dystrophy, myasthenic symptoms and epidermolysis bullosa simplex (EBS) associated with mutations in the PLEC1 gene encoding plectin. *Neuromuscul Disord* 2010;20(11):709–11. DOI: 10.1016/j.nmd.2010.06.003. PMID: 20624679.
22. Banwell B.L., Russel J., Fukudome T. et al. Myopathy, myasthenic syndrome, and epidermolysis bullosa simplex due to plectin deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58(8):832–46. DOI: 10.1097/00005072-199908000-00006. PMID: 10446808.
23. Selcen D., Juel V.C., Hobson-Webb L.D. et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011;76(4):327–36. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820882bd. PMID: 21263134.
24. Bolling M.C., Pas H.H., de Visser M. et al. PLEC1 mutations underlie adult-onset dilated cardiomyopathy in epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):1178–81. DOI: 10.1038/jid.2009.390. PMID: 20016501.
25. Celik C., Uysal H., Heper A.O., Karaoglan B. Epidermolysis bullosa simplex associated with muscular dystrophy and cardiac involvement. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005;6(4):157–61. DOI: 10.1097/01.cnd.0000159779.32828.e7. PMID: 19078768.

26. Villa C.R., Ryan T.D., Collins J.J. et al. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy associated with epidermolysis bullosa simplex with muscular dystrophy and PLEC1 mutation. *Neuromuscul Disord* 2015;25(2):165–8. DOI: 10.1016/j.nmd.2014.09.011. PMID: 25454730.
27. Andra K., Lassmann H., Bittner R. et al. Targeted inactivation of plectin reveals essential function in maintaining the integrity of skin, muscle, and heart cytoarchitecture. *Genes* 1997;11(23):3143–56. DOI: 10.1101/gad.11.23.3143. PMID: 9389647.
28. Osmanagic-Myers S., Rus S., Wolfram M. et al. Plectin reinforces vascular integrity by mediating crosstalk between the vimentin and the actin networks. *J Cell Sci* 2015;128(22):4138–50. DOI: 10.1242/jcs.172056. PMID: 26519478.

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи, получение данных для анализа;
Р.В. Деев, М.О. Мавликеев, З.Р. Умаханова, А.А. Исаев: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

П.Г. Ахмедова, Р.М. Магомедова, К.З. Зульфугаров: анализ полученных данных, написание текста рукописи;

И.А. Чекмарева, И.А. Яковлев, Г.Д. Далгатова: получение данных для анализа;

Г.И. Якубовский: обзор публикаций по теме статьи;

В.А. Царгуш: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript, obtaining data for analysis;

R.V. Deev, M.O. Mavlikeev, Z.R. Umakhanova, A.A. Isaev: development of research design, analysis of the data obtained, writing the text of the manuscript;

P.G. Akhmedova, R.M. Magomedova, K.Z. Zulfugarov: analysis of the obtained data, writing the text of the manuscript;

I.A. Chekmareva, I.A. Yakovlev, G.D. Dalgatov: obtaining data for analysis;

G.I. Yakubovsky: a review of publications on the topic of an article;

V.A. Tsargush: review of publications on the topic of the article, analysis of the received data, writing the text of the manuscript.

ORCID авторов/ORCID of authors

С.Н. Бардаков/S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

Р.В. Деев/R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

З.Р. Умаханова/Z.R. Umakhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7084-0572>

Г.Д. Далгатова/G.D. Dalgatov: <https://orcid.org/0000-0001-7391-8793>

М.О. Мавликеев/M.O. Mavlikeev: <https://orcid.org/0000-0002-3799-6169>

И.А. Чекмарева/I.A. Chekmareva: <https://orcid.org/0000-0003-0126-4473>

Конфликт интересов. Р.В. Деев — научный директор ПАО «Институт стволовых клеток человека»; И.А. Яковлев — генеральный директор ООО «Генотаргет»; А.А. Исаев — генеральный директор ПАО «Институт стволовых клеток человека».

Conflict of interest. R.V. Deev — Scientific Director of the Institute for Human Stem Cells PJSC; I.A. Yakovlev — General Director of Genotarget PJSC; A.A. Isaev — General Director of the Institute of Human Stem Cells OJSC.

Финансирование. Работа финансирована грантом Российского научного фонда (14-15-00916). Кроличья анти-плектин антисыворотка была любезно предоставлена профессором доктором Герхардом Вихом (Вена, Австрия).

Funding. This work was funded by a grant from the Russian Science Foundation (14-15-00916). Rabbit anti-pectin antiserum was kindly provided by Professor Dr. Gerhard Wiech (Vienna, Austria).

Благодарности. Выражаем благодарность заведующей лабораторией “GeneticO” (г. Москва) Е.А. Померанцевой и ее сотрудникам.

Acknowledgments. Our gratitude to the head of the laboratory “GeneticO” (Moscow) E.A. Pomerantseva and her staff.